

kreatininu v průběhu gravidity prakticky stabilní, po porodu se mírně zhoršila, ale za rok po porodu odpovídala opět výchozím hodnotám.

V porovnání s kontrolní skupinou nebyly pozorovány žádné rozdíly ve výskytu rejekčních epizod ani v přežití štěpů. Patnáctileté přežití štěpů bylo ve skupině gravidit 67,3 % a v kontrolní skupině 58,1 %, rozdíl ale nebyl statisticky významný.

Autoři uzavírají, že těhotenství nemá žádné velké nežádoucí účinky na dlouhodobý osud transplantované ledviny nebo její funkci. Otěhotnění během prvního roku po transplantaci nebylo spojeno s horšími výsledky. Větší pravděpodobnost narození živého dítěte je u žen, které podstoupily transplantaci ledviny a otěhotněly v mladším věku.

Zlepšení funkce tzv. myelomové ledviny pomocí plazmaferézy

Leung N, Gertz MA, Zeldenrust SR, et al. Improvement of cast nephropathy with plasma exchange depends on the diagnosis and on reduction of serum free light chains. Kidney Int 2008;73:1282–1288.

Renální selhání se vyskytuje u 18–56 % nemocných postižených mnohočetným myelomem. Pokud se jej nepodaří zvrátit a nemocný zůstane trvale závislý na dialýze, významným způsobem mu zkrátí jeho celkové přežívání. Příčin vedoucích u pacientů s mnohočetným myelomem k renálnímu selhání může být celá

řada. Nejčastější z nich je tzv. myelomová ledvina (cast nephropathy), která je diagnostikována asi u 30 % nemocných. Mezi další příčiny může patřit amyloidóza typu AL (light chains) (5–11 % případů), LCDD (light-chain deposition disease) či její varianta s ukládáním těžkých řetězců. Často se na akutním renálním selhání u nemocných s mnohočetným myelomem podílí i akutní tubulární nekróza, ne zřídka zapříčiněná toxicitou podávaných léků (nesteroidní antiflogistika, antibiotika) a radiokontrastní látky. Mezi spíše vzácné renální komplikace mnohočetného myelomu patří kryoglobulinemická nefritida, různé formy proliferativních nefropatií a poškození z důvodu ukládání krystalů, především kalcia. Běžně nacházíme kombinaci těchto lézí. Léčba myelomové ledviny zahrnuje především léčbu základního onemocnění, tedy mnohočetného myelomu. Současně je nezbytné dbát na adekvátní hydrataci a alkalizaci nemocného. Výsledky studií s plazmaferézou nejsou jednoznačné a řada z nich obsahuje jen malé počty nemocných.

Tato retrospektivní studie byla provedena v průběhu let 2002–2006 u 40 pacientů z Mayo Clinic s prokázaným mnohočetným myelomem. Sledovala se koncentrace volných lehkých řetězců (FLC), imuno elektroforéza krve a moči. Renální biopsii podstoupilo 28 nemocných a bylo provedeno jak barvení kongo červení k vyloučení amyloidózy typu AL, tak elektronová mikroskopie. Plazmaferézy byly prováděny denně celkem pětikrát, a pokud byl zaznamenán pokles FLC, pokračovalo se v nich do doby, dokud absolutní koncentrace FLC neklesla pod 2 g/l. Pokud po pěti plazmaferézách nedošlo k poklesu koncentrace FLC, byla léčba plazmaferézou ukončena. Odstraněná plazma byla substituována 5% albuminem, mražená plazma se používala jen za situace, kdy se plánoval invazivní výkon či u nemocných s krvácivými komplikacemi. Mnohočetný myelom byl definován jako přítomnost lytických změn v kostní dřeni s plazmocytózou > 10%. Za renální selhání byl považován vzestup sérového kreatininu > 2 mg/dl (cca 176 μmol/l) či jeho vzestup o ≥ 50 % nad bazální hodnotu. Léky ovlivňující renální funkci (jako NSA) byly vyloučeny či významně sníženy. Zlepšení renální funkce bylo definováno jako pokles sérového kreatininu o více než 50 % oproti nejvyšším hodnotám, či odpojení od dialýzy trvající déle než 180 dní.

Mnohočetný myelom byl nově diagnostikován u 67 % nemocných, medián věku byl 67 let a 60 % tvořili muži. Ve 44 % byla zaznamenána monoklonální gamapatie s pozitivitou FLC-κ, ve zbylých 55 % to byly FLC-λ. Koncentrace FLC oscilovala mezi 33 000–80 000 mg/l. Nejvyšší koncentrace FLC byla překvapivě zaznamenána u nemocného s LCDD, a ne u myelomové ledviny. Medián proteinurie byl 3,1 g/den a množství M-komponenty v moči 1,7 g/den. Hodnoty sérového kreatininu byly v rozmezí 176 až 890 μmol/l, medián byl 422 μmol/l. Průměrná hodnota eGF byla 11 ml/min (tedy 0,18 ml/s). V době stanovení diagnózy bylo 22 % nemocných dialyzováno, nicméně u některých byla dialýza nutná až během léčby. Z 28 nemocných podstoupivších renální biopsii byla myelomová ledvina diagnostikována u 18 (64,3 %), u pěti nemocných se objevily tubulointersticiální změny. Ve zbylých případech šlo dvakrát o kombinaci myelomové ledviny a LCDD, ve třech případech o akutní tubulární nekrózu, ve třech případech o „čistou“ LCDD a v jednom případě o amyloidózu typu AL a myelomovou ledvinu. Amyloidóza typu AL byla stanovena ještě u dalších dvou nemocných, kde byla provedena biopsie jiného orgánu. Žádný z parametrů, jako koncentrace FLC a M-proteinu v krvi či moči, nebyla prediktivním faktorem pro vznik myelomové ledviny. Absolutní koncentrace FLC byly u nemocných s myelomovou ledvinou spíše nižší v porovnání

s koncentracemi u nemocných s jinou nefropatií (466,5 vs. 711 mg/dl, $p = 0,40$).

Z celkového počtu 40 nemocných, kteří byli léčeni plazmaferézou, došlo ke zlepšení renální funkce u 18 z nich (45 %; responderů), které splňovalo kritéria „renální odpovědi“. Navození renální odpovědi nebylo závislé na věku, pohlaví ani na vstupních hodnotách sérového kreatininu. Medián sérového kreatininu u responderů byl vstupně 264 μmol/l, po skončení léčby pak 123,2 μmol/l. Medián doby do dosažení renální odpovědi byl 61 dní. U non-responderů byl medián konečného sérového kreatininu 387,2 μmol/l a polovina z nich zůstala závislá na dialyzační léčbě. K redukci FLC o > 50 % došlo u 11 ze 14 nemocných ze skupiny responderů, zatímco ve skupině non-responderů to bylo jen u 6 ze 14 pacientů ($p = 0,05$). Efekt snížení koncentrace FLC na renální odpověď byl největší ve skupině nemocných s histologicky prokázanou myelomovou ledvinou. Zde byl zaznamenán signifikantní rozdíl mezi skupinou, u které po plazmaferéze došlo k redukci koncentrace FLC o > 50 % oproti těm, kde byla redukce FLC < 50 % ($p = 0,005$). Takto významný rozdíl v renální odpovědi nebyl zaznamenán u žádné jiné histologické skupiny ani u nemocných, kteří nepodstoupili renální biopsii. Průměrný počet prováděných plazmaferéz byl 6. O něco větší počet byl prováděn u nemocných s prokázanou myelomovou ledvinou v porovnání s jinými diagnózami potvrzenými renální biopsií (7,5 vs. 5,5, $p = 0,01$). U nemocných bez renální biopsie byl průměrný počet plazmaferéz 6,5. To, zda se nemocný zařadil mezi respondery či non-respondery, nezáviselo na celkovém počtu provedených plazmaferéz, a tento počet také neovlivňoval celkové koncentrace FLC po léčbě plazmaferézou. Renální odpověď byla do značné míry ovlivněna i komorbiditami nemocných a jejich léčbou. Negativně se na návratu renální funkce podílela předcházející léčba NSA, bisfosfonáty či radiokontrastní vyšetření, a to i přesto, že tito nemocní dosáhli po léčbě redukce FLC o > 50 % oproti vstupním hodnotám. Současně s léčbou plazmaferézou bylo 85 % nemocných léčeno i chemoterapií. Renální odpověď významným způsobem ovlivnila celkovou mortalitu nemocných. Medián přežívání u responderů byl 31,8 měsíce, zatímco u non-responderů jen 11 měsíců ($p = 0,03$).

Závěrem lze tedy konstatovat, že provádění plazmaferézy u nemocných s histologicky prokázanou myelomovou ledvinou je smysluplným doplňkem léčby, který zlepšuje nejen renální, ale i celkové přežívání nemocných s mnohočetným myelomem.

■ KOMENTÁŘ

Doc. MUDr. Romana Ryšavá, CSc.

Téma prospěšnosti plazmaferézy u nemocných s mnohočetným myelomem bylo zkoumáno ve dvou menších randomizovaných studiích, jejichž výsledky byly pozitivní (Johnson, 1990; Zuchelli, 1988). Naopak jedna z posledních randomizovaných studií z roku 2005 zahrnovala větší počet nemocných s mnohočetným myelomem a akutním renálním selháním, celkem 97 (Clark, 2005). Nemocní podstupovali kromě standardní chemoterapie také léčbu plazmaferézou. Tato studie ale neprokázala pozitivní efekt plazmaferézy ani na renální, ani na celkové přežívání. Jak lze vysvětlit, že komentovaná studie prokázala lepší renální i celkové přežívání nemocných? Vysvětlení je možné hledat v tom, že autoři mezi sebou porovnávali jednotlivé malé podskupiny podle renální diagnózy a koncentrace FLC a výsledky mohly být zkresleny chybou malých čísel a záměrným dělením do určitých podskupin. Proto také došli k některým závěrům, které se zdají být překvapivé, a sice, že zlepšení renální funkce nebylo závislé na celkovém snížení koncentrace FLC, ale pouze na vstupní diagnó-

ze. Terapie plazmaferézou v úvodu onemocnění nemá mít přece jiný účinek, než snížit koncentraci FLC, a tím zabránit jejich precipitaci v tubulech! Z dlouhodobého hlediska je pro redukci koncentrace FLC rozhodující podávání chemoterapie, která utlumí jeho produkci. A tento fakt autoři komentované studie ve svých závěrech příliš nezohlednili. Navíc samotná plazmaferéza bez současného podávání chemoterapie má jen omezený a krátkodobý účinek, jelikož je prokázáno, že je schopna odstranit jen asi 10–15 % FLC, které se vyskytují v organismu. Vzhledem k malé molekulové hmotnosti FLC se tyto ve stejné koncentraci vyskytují jak v intracelulárním, tak extracelulárním prostoru a jen asi 15–20 % je přítomno v krvi (Clark, 2008). Jelikož Leung a spol. podávali u svých nemocných 12 různých typů chemoterapie s pravděpodobně rozdílným účinkem na redukci koncentrace FLC, je otázkou, co ovlivnilo renální přežívání více – chemoterapie, či plazmaferéza?

Doporučení Americké asociace pro očišťovací metody byla na základě studie Clarka z roku 2005 přehodnocena a zařadila provádění plazmaferézy u mnohočetného myelomu s akutním renálním selháním z kategorie II (akceptováno jako podpůrná a adjuvantní metoda léčby) do kategorie III (evidence pro benefit z provádění plazmaferézy u mnohočetného myelomu je insuficientní k tomu, aby byla doporučena jako účinná a prospěšná). V zrcadle komentované studie je otázkou, zda tato doporučení nepřehodnotit, či alespoň nezorganizovat početnější, randomizované studie, kde by byl brán zřetel nejen na koncentraci FLC, ale také na přesnou renální příčinu akutního selhání ledvin.

Jednoznačným pozitivem této studie je fakt, že větší část nemocných měla stanovenou přesnou renální diagnózu pomocí renální biopsie. Typ renálního postižení, přítomnost chronických změn a postižení tubulointersticia hraje nepochybnou roli v reverzibilitě renálního selhání. Ukazuje to také na fakt, že tam, kde dominuje glomerulární onemocnění (amyloidóza typu AL, LCDD) je možnost návratu renální funkce pomocí plazmaferézy snižena v porovnání se situací, kde dominují změny tubulární.

Literatura

Clark WF, Garg AX. Plasma exchange for myeloma kidney: cast(s) away? *Kidney Int* 2008;73:1211–1213.

Clark WF, Stewart AK, Rock GA, et al. Plasma exchange when myeloma presents as acute renal failure: a randomized controlled trial. *Ann Intern Med* 2005;143:776–784.

Johnson WJ, Kyle RA, Pineda AA, et al. Treatment of renal failure associated with multiple myeloma. Plasmapheresis, hemodialysis and chemotherapy. *Arch Intern Med* 1990;150:863–869.

Zuchelli P, Pasquali S, Cagnoli L, et al. Controlled plasma exchange trial in acute renal failure due to multiple myeloma. *Kidney Int* 1988;33:1175–1180.

skupin jedinců je jakékoli snížení krevního tlaku spojeno s omezením rizika úmrtí z kardiovaskulárních příčin. Některé předcházející práce poukazovaly na to, že přílišné snížení tlaku krve (sTK < 120 mm Hg) může být oproti tlaku vyššímu spojeno s vyšším výskytem cévních mozkových příhod (Weiner, 2007; Kovesdy, 2006).

Studie PROGRESS (Perindopril Protection Against Recurrent Stroke Study) je rozsáhlá, placebem kontrolovaná studie posuzující vliv nižších hodnot tlaku krve (při léčbě inhibitory ACE) na riziko rekurence cévních mozkových příhod u nemocných s chronickým onemocněním ledvin.

Do studie bylo zahrnuto celkem 6 105 nemocných, kteří měli v posledních pěti letech anamnestický údaj o prodělaném cerebrovaskulárním onemocnění. Jakékoli hodnoty tlaku krve nebyly vyřazovacím kritériem pro vstup do studie. U vhodných kandidátů do studie byla zahájena léčba perindopilem. Pokud ji nemocní v průběhu čtyř týdnů tolerovali, byli posléze randomizováni do dvou větví: aktivní léčby (perindopril v dávce 4 mg/den s možností přidat indapamid 2,5 mg/den), či placebo. Kombinovanou léčbu mělo nakonec 58 % pacientů, ostatní dostávali jen monoterapii perindopilem. Nemocní s CKD ≥ 3 (glomerulární filtrace (GF) < 1,0 ml/s) tvořili samostatnou podskupinu ve studii. Nemocní byli po vstupním vyšetření a randomizaci sledováni v intervalech 1, 3, 6, 9 a 12 měsíců a poté po půl roce.

Primárním cílem studie bylo sledování výskytu cévní mozkové příhody, která byla definována jako neurologický deficit trvající déle než 24 hodin, a ty byly dále děleny na ischemické a hemoragické cévní mozkové příhody. Ve studii bylo nakonec hodnoceno 6 071 nemocných, u kterých byla dostupná data o renální funkci, a z nich 724 vyvinulo během 3,9letého sledování recidivu cévní mozkové příhody. Kritéria CKD > 3 splňovalo 1 757 nemocných (28,9 %) a z nich se u 264 objevila cévní mozková příhoda. Většina nemocných (96,5 %) měla renální funkci na úrovni CKD 3, zbytek pak CKD 4. stupně. Skupina s CKD ≥ 3 . stupně se v řadě parametrů lišila od skupiny jako celku. Tito nemocní byli starší, převažovaly ženy, pacienti měli nižší BMI a vyšší sTK (149 vs. 147 mm Hg) (vše s $p < 0,001$). Naopak dTK (84 vs. 86 mm Hg) byl u skupiny s CKD nižší v porovnání s celkem, u těchto pacientů se vyskytoval méně často diabetes a méně často kouřili.

Podávání perindoprilu vedlo ke snížení rizika rekurence cévní mozkové příhody jak u nemocných s CKD, tak u ostatních pacientů. Riziko bylo sníženo v průměru o 30 % v obou skupinách nezávisle na vstupním sTK. Dokonce u skupiny s CKD a sTK < 140 mm Hg byla zaznamenána signifikantní redukce výskytu CMP (HR 0,65,